

PENYIDIKAN EFEK SAMPING HALOPERIDOL DAN CHLORPROMAZINE : STUDI KASUS PADA PASIEN RAWAT INAP RUMAH SAKIT JIWA DAERAH Dr. AMINO GONDOHUTOMO SEMARANG PERIODE 2005

Sri Susilowati

Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang

ABSTRACT

Haloperidol and chlorpromazine antipsychotic were used for broad and so long time. That drugs used could shown undesire side effect. **Objective of this study was to** investigate haloperidol and chlorpromazine side effect, especially was to know relative risk (RR) of extrapyramidal and hypotension orthostatic side effects of haloperidol and chlorpromazine antipsychotic used in Dr. Aminogondohutomo Mental Hospital during 2005.

Non experimental, retrospective and Case Control study design was done. Population of this study was patient ward in Dr. Aminogondohutomo Mental Hospital during 2005. Data was taken **retrospectively** from medical record. Analytical of data used **Chi Kuadrat** and **Odds Ratio (OR)** was to know relative risk (RR) of extrapyramidal and hypotension orthostatic side effects of haloperidol and chlorpromazine antipsychotic used.

The results showed there were 27,17% extrapyramidal side effects of haloperidol used and **15,24 %** hypotension orthostatic side effects of chlorpromazine used. That were the first rank of side effect in every that antipsychotic. The value of relative risk (RR) of extrapyramidal side effects of haloperidol used was 5 and 3 for hypotension orthostatic side effects of chlorpromazine used. That meaned patient who used haloperidol could 5 more time got extrapyramidal side effects than haloperidol unused and patient who used chlorpromazine could 3 more time got hypotension orthostatic side effects than chlorpromazine unused.

Keyword : Extrapyramidal and hypotension orthostatic side effects, haloperidol and chlorpromazine antipsychotic, , Dr. Aminogondohutomo Mental Hospital

PENDAHULUAN

Setiap obat mempunyai kemungkinan untuk menyebabkan efek samping (ESO). Seperti halnya efek farmakologi, efek samping obat juga merupakan hasil interaksi antara molekul obat dengan sistem biologik tubuh. Risiko efek samping obat tidak dapat dihilangkan sama sekali, tetapi dapat ditekan dan dikurangi seminimal mungkin dengan mengetahui kondisi yang mendorong terjadinya efek samping, sifat obat, serta cara pemakaian obat dan aturan dosis yang tepat.

Haloperidol dan chlorpromazine merupakan antipsikotik klasik atau tipikal yang penggunaannya paling luas. Haloperidol adalah antipsikotik yang dilaporkan sering menimbulkan efek neurologis yaitu gejala ekstra piramidal berupa sindrom parkinson (Maslim, 2003), sedangkan chlorpromazine lebih sering memberikan efek otonomik berupa hipotensi ortostatik (Katzung, 1995). Penggunaan kedua antipsikotik ini tidak hanya luas tetapi juga biasa dipakai dalam jangka waktu lama bagi pasien psikosis kronis. Oleh karena itu perlu adanya pemantauan terhadap kejadian efek samping yang ditimbulkan oleh kedua antipsikotik tersebut.

Mekanisme kerja obat antipsikotik tipikal seperti haloperidol dan chlorpromazin adalah memblokir dopamin pada reseptor pasca sinaptik neuron di otak, khususnya di sistem limbik dan sistem ekstrapiramidal (*Dopamin D2 reseptor antagonists*). Dengan adanya

mekanisme kerja tersebut maka penggunaan haloperidol mempunyai potensi yang besar untuk menimbulkan efek samping diantaranya berupa gejala ekstrapiramidal (Maslim, 2003). Gejala ekstrapiramidal ini dapat berupa *parkinsonisme* (hipokinesia, kekakuan anggota tubuh, tremor tangan dan keluar air liur berlebihan, gejala 'rabbit syndrome'), *akathisia*, *dystonia akut*, *dyskinesia tardive*, *sindroma neuroleptika maligne* (Tjay dan Rahardja, 2002). Efek merugikan parkinsonisme terjadi pada kira-kira 25% pasien yang diobati dengan antipsikotik khususnya haloperidol, biasanya dalam 5-90 hari setelah terapi awal (Kaplan dkk, 1997).

Obat antipsikotik juga mempengaruhi reseptor kolinergik, alfa adrenergik, histaminergik dan serotonergik (Depkes RI, 2000). Chlorpromazine merupakan antagonis reseptor dopamin dan alfa bloker yang tidak selektif. Disinyalir mekanisme kerja chlorpromazine sebagai alfa blokerlah yang menimbulkan efek hipotensi ortostatik. Gejala hipotensi ortostatik ditandai dengan pengukuran tensi yang cenderung rendah pada saat ganti posisi dari berbaring ke duduk atau ke berdiri, atau tensi pada saat berbaring menunjukkan 100/ 70 mmHg namun pada saat diukur tensi dengan posisi duduk atau berdiri menunjukkan tensi yang lebih rendah lagi. Selain itu pasien juga kadang-kadang mengeluh pandangan kabur atau gelap, mual dan pusing (pusing ini dapat bersifat vertigo atau non vertigo) (Sidharta, 1994).

Meskipun wujud efek samping haloperidol dan chlorpromazine sudah banyak diketahui dan sangat jelas dilaporkan beserta mekanisme patogenesisnya dalam berbagai pustaka, namun perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui angka resiko relatif (RR) terjadinya efek samping ekstrapiramidal akibat penggunaan haloperidol dan hipotensi ortostatik akibat penggunaan chlorpromazine. Hal ini dimaksudkan untuk mengetahui besarnya potensi terjadinya efek samping yang tersebut di atas pada penggunaan kedua antipsikotik tersebut. Penelitian yang dilakukan secara retrospektif ini, memilih populasi penelitian yaitu pasien psikosis rawat inap sakit jiwa daerah Dr. Amino Gondohutomo Semarang pada periode 2005, sebab data-data mengenai adanya efek samping tersebut telah tercatat dengan baik dalam kartu rekam medik pasien sebagai laporan kepada Tim Monitoring Efek Samping Obat (MESO) di RSJD tersebut.

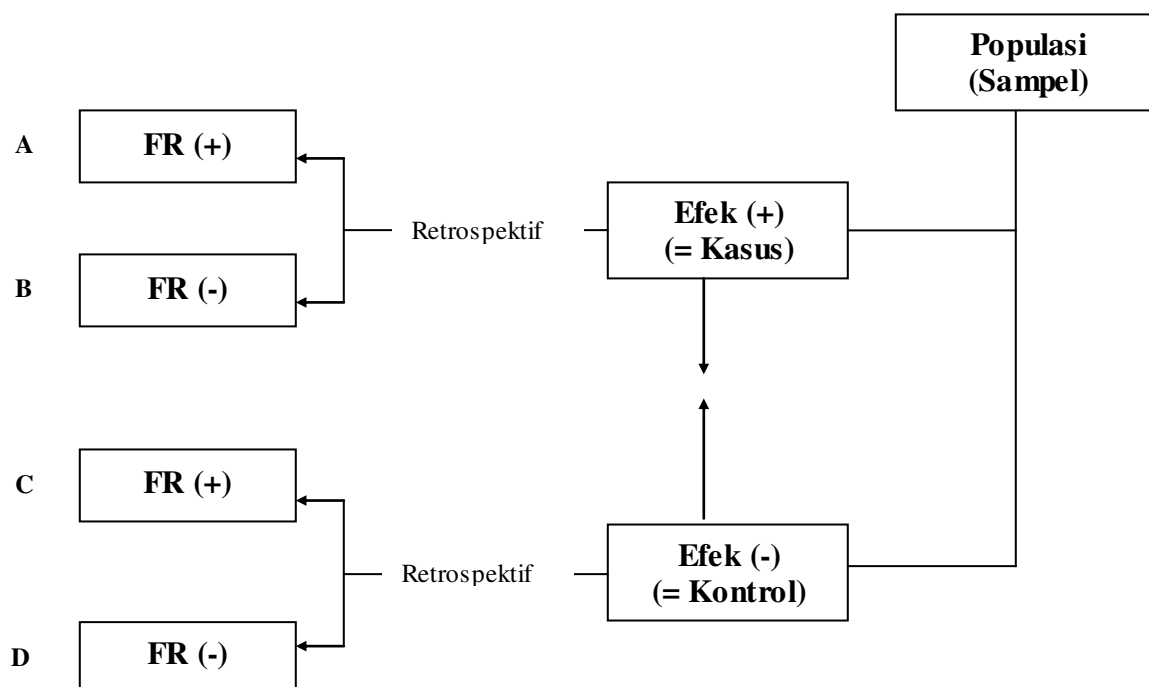
METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental deskriptif analitik dengan rancangan *Case Control* (Gambar 1). Populasi penelitian adalah seluruh pasien psikosis rawat inap RSJD Dr. Amino

Gondohutomo Semarang selama periode 2005 yang berjumlah 2395, namun dengan adanya batasan variabel kendali yaitu umur (20-60 tahun) dan ras (Melayu) maka jumlah populasi yang digunakan adalah 1813 pasien. Variabel tergantung dari penelitian ini adalah efek samping berupa ekstrapiramidal untuk penggunaan haloperidol dan hipotensi ortostatik untuk penggunaan chlorpromazine, yang selanjutnya disebut efek positif. Variabel bebas dari penelitian ini yaitu penggunaan haloperidol dan chlorpromazine yang selanjutnya disebut faktor resiko positif (FR+), sedangkan penggunaan antipsikosis lain disebut faktor resiko negatif (FR-). Subyek kontrol adalah pasien psikosis yang tidak mengalami efek positif untuk semua penggunaan antipsikosis serta memenuhi kriteria batasan variabel kendali. Penelusuran terhadap efek dan faktor resiko dilakukan secara *retrospektif* melalui catatan rekam medik pasien rawat inap RSJD Dr. Amino Gondohutomo Semarang periode 2005. Analisis hasil dilakukan dengan mencari resiko relatif (RR) yang dimaksudkan untuk mengetahui seberapa besar potensi terjadinya efek samping ekstrapiramidal akibat penggunaan haloperidol dan efek samping hipotensi ortostatik akibat penggunaan chlorpromazine. Penetapan resiko relatif (RR) dilakukan secara tidak langsung dengan menghitung *Odds Ratio* (OR) dengan rumus sbb :

$$OR = AD/BC$$

(Keterangan : Lihat keterangan gambar 1)



Gambar 1. Rancangan *case control* (Pratiknya, 2003)

Keterangan :

FR (+) = Faktor resiko positif

FR (-) = Faktor resiko negatif

- A** = Pasien pengguna haloperidol dan menimbulkan ekstrapiramidal (untuk kasus haloperidol) atau pasien pengguna chlorpromazine dan menimbulkan hipotensi ortostatik (untuk kasus chlorpromazine)
- B** = Pasien bukan pengguna haloperidol dan menimbulkan ekstrapiramidal (untuk kasus haloperidol) atau pasien bukan pengguna chlorpromazine dan menimbulkan hipotensi ortostatik (untuk kasus chlorpromazine)
- C** = Pasien pengguna haloperidol dan tidak menimbulkan ekstrapiramidal (untuk kasus haloperidol) atau pasien pengguna chlorpromazine dan tidak menimbulkan hipotensi ortostatik (untuk kasus chlorpromazine)
- D** = Pasien bukan pengguna haloperidol dan tidak menimbulkan ekstrapiramidal (untuk kasus haloperidol) atau pasien bukan pengguna chlorpromazine dan tidak menimbulkan hipotensi ortostatik (untuk kasus chlorpromazine)

Perhitungan OR diawali dengan analisis *Chi Kuadrat* dengan taraf kepercayaan 99% ($\alpha=0,01$) untuk mengetahui ada tidaknya korelasi antara penggunaan haloperidol dengan terjadinya efek samping ekstrapiramidal dan penggunaan chlorpromazine dengan terjadinya efek samping hipotensi ortostatik.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**1. Penyidikan efek samping ekstrapiramidal akibat penggunaan haloperidol**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 1813 pasien yang memenuhi kriteria batasan variabel kendali, ditemukan pengguna haloperidol sebanyak 1174 pasien dan bukan pengguna haloperidol sebanyak 639 pasien. Efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan haloperidol yang banyak terjadi adalah ekstrapiramidal sebesar 319 pasien (27,17%) sedangkan efek samping yang lain tergambar seperti dalam Tabel I terjadi pada

118 pasien, sisanya 737 pasien pengguna haloperidol tidak mengalami efek samping apapun.

Efek samping ekstrapiramidal yang terjadi pada penggunaan haloperidol paling banyak berupa parkinsonisme yang ditandai dengan gejala tremor, *bradikinesia* (kesulitan bergerak), kekakuan otot dan hipersalivasi (Maslim, 2003). Sedangkan berdasarkan penelitian juga dapat dilihat bahwa gejala ekstrapiramidal yang paling banyak terjadi adalah parkinsonisme sebesar 72,73% (tabel II) dengan gejala yang menyertainya.

Pada penelitian ditemukan pula bahwa pada penggunaan antipsikotik selain haloperidol juga dapat menimbulkan efek samping ekstrapiramidal yaitu sebanyak 46 pasien. Adapun jenis antipsikotik lain (selain haloperidol) dapat dilihat pada tabel III. Dari 46 kasus pasien yang menggunakan obat antipsikotik selain haloperidol, terjadinya efek samping berupa ekstrapiramidal ditandai dengan gejala-gejala bervariasi yaitu tremor, demam, kejang, badan kaku, dan bradikinesia (sulit melakukan gerakan).

Tabel I. ESO yang Terjadi karena Penggunaan Haloperidol pada Pasien Rawat Inap RSJD Dr. Amino Gondohutomo Semarang Periode 2005

No.	Jenis efek samping	Jumlah	Persentase (%)
1.	Ekstrapiramidal	319	27,17
2.	Bradikardi (N < 60x/ menit)	3	0,25
3.	Takikardi (N > 100x/ menit)	6	0,51
4.	Hipotensi	25	2,13
5.	Hipertensi	15	1,27
6.	Mata kabur	6	0,51
7.	Mulut kering	1	0,09
8.	Tidur terus	14	1,19
9.	Kewaspadaan menurun	3	0,26
10.	Anorexia	27	2,29
11.	Mual, muntah	9	0,77
12.	Gangguan dermatologi (ruam)	9	0,77

Tabel II. Gejala-gejala Ekstrapiramidal pada Penggunaan Haloperidol pada Pasien Rawat Inap di RSJD Dr. Amino Gondohutomo Semarang Periode 2005

No.	Gejala ekstrapiramidal	Jumlah	Persentase (%)
1.	Sindrom parkinson (tremor, bradikinesia, rigiditas/kaku, hipersalivasi)	232	72,73
2.	Akathisia dan distonia (kejang)	46	14,42
3.	Diskinesia tardive (menjulurkan lidah, gerakan rahang lateral)	9	2,82
4.	Sindrom Neuroleptik Maligna (demam, kekakuan otot, kesadaran menurun)	32	10,03
Jumlah		319	100

Tabel III. Antipsikotik Lain (Selain Haloperidol) yang Menimbulkan Efek Samping Ekstrapiramidal pada Pasien Rawat Inap di RSJD Dr. Amino Gondohutomo Semarang Periode 2005

No.	Antipsikotik	Jumlah	Persentase (%)
1.	Chlorpromazine	35	76,08
2.	Trifluoperazine	4	8,70
3.	Triheksiphenidil	4	8,70
4.	Amitriptilin	2	4,35
5.	lorazepam	1	2,17
Jumlah		46	100

Berdasarkan analisis menggunakan *Chi Kuadrat* dapat diketahui bahwa ada hubungan antara penggunaan haloperidol dengan terjadinya efek samping berupa ekstrapiramidal. Hal ini ditunjukkan dengan adanya signifikansi perbandingan antara *Chi square*-hitung dan *Chi-square* tabel, dengan nilai signifikansi sebesar 0,000. Adapun perhitungan *Odds Ratio* (OR) memberikan hasil 4,8 atau setara 5. Hal ini menunjukkan bahwa potensi terjadinya efek samping ekstrapiramidal pada penggunaan haloperidol adalah sebesar 5 yang artinya bahwa setiap orang atau pasien yang menggunakan haloperidol berkemungkinan akan mengalami efek samping ekstrapiramidal sebesar 5 kali lipat lebih sering dibandingkan dengan orang yang tidak menggunakan haloperidol. Jadi potensi terjadinya efek samping ekstrapiramidal karena penggunaan haloperidol pada pasien rawat inap RSJD Dr. Amino Gondohutomo Semarang periode 2005 cukup tinggi. Hal ini perlu diwaspadai untuk penggunaan haloperidol dalam jangka waktu lama. Kemungkinan tingginya angka resiko relatif ini disebabkan oleh kombinasi penggunaan obat-obat antipsikosis golongan tipikal yang memiliki efek samping ekstrapiramidal secara bersamaan. Catatan pengobatan yang tercantum dalam rekam medik menunjukkan demikian.

2. Penyidikan efek samping hipotensi ortostatik akibat penggunaan chlorpromazine

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 1813 pasien yang memenuhi kriteria batasan variabel kendali, ditemukan pengguna chlorpromazine sebanyak 1266 pasien dan bukan pengguna chlorpromazine sebanyak

547 pasien. Efek samping yang ditimbulkan akibat penggunaan chlorpromazine yang banyak terjadi adalah hipotensi ortostatik sebesar 193 pasien (15, 24 %), sedangkan efek samping yang lain tergambar seperti dalam Tabel I terjadi pada 124 pasien, sisanya 949 pasien pengguna chlorpromazine tidak mengalami efek samping apapun.

Pada penelitian ini ditemukan juga antipsikotik lain, selain chlorpromazine, yang dapat menyebabkan efek samping berupa hipotensi ortostatik yaitu haloperidol sebanyak 25 kasus, trifluoperazine sebanyak 3 kasus, triheksiphenidil sebanyak 4 kasus, dan amitriptilin sebanyak 3 kasus (Tabel V).

Berdasarkan analisis menggunakan *Chi Kuadrat* dapat diketahui bahwa ada hubungan antara penggunaan chlorpromazine dengan terjadinya efek samping hipotensi ortostatik. Hal ini ditunjukkan dengan adanya signifikansi perbandingan antara *Chi square*-hitung dan *Chi-square* tabel, dengan nilai signifikansi sebesar 0,000. Adapun perhitungan *Odds ratio* (OR) memberikan hasil 2,63 yang setara dengan 3. Hal ini menunjukkan bahwa potensi terjadinya efek samping hipotensi ortostatik pada penggunaan chlorpromazine adalah sebesar 3 yang artinya bahwa setiap orang atau pasien yang menggunakan chlorpromazine berkemungkinan akan mengalami efek samping hipotensi ortostatik sebesar 3 kali lipat lebih sering dibandingkan dengan orang yang tidak menggunakan chlorpromazine. Jadi potensi terjadinya efek samping hipotensi ortostatik karena penggunaan chlorpromazine pada pasien rawat inap RSJD Dr. Amino Gondohutomo Semarang periode 2005 cukup tinggi. Hal tersebut terjadi karena chlorpromazine merupakan antipsikotik yang dapat

Tabel IV. ESO yang Terjadi karena Penggunaan Chlorpromazine pada Pasien Rawat Inap di RSJD Dr.Amino Gondohutomo Semarang Periode 2005

No.	Efek Samping	Jumlah Kasus	Persentase (%)
1.	Hipotensi ortostatik	193	15, 24
2.	Kardiovaskuler :		
	a. Bradikardi (N> 60 x/ menit)	14	1, 11
	b. Takikardi (N> 160 x/ menit)	4	0, 32
	c. Dada sesak (<i>Wheezing</i> memanjang)	3	0, 24
	d. Fungsi kardiovaskular menurun	2	0, 16
3.	Neurologik :		
	a. Kaku	7	0, 55
	b. Tremor	11	0, 87
	c. Hipersalivasi	1	0, 08
	d. Diskinesia	2	0, 16
	e. Kejang	14	1, 11
4.	Kolinergik :		
	a. Mual dan muntah	8	0, 63
	b. Mulut kering	1	0, 08
	c. Diare	19	1, 50
5.	Anoreksia	5	0, 39
6.	Dermatologis :		
	a. Iritasi	13	1, 03
	b. Gatal-gatal kemerahan	2	0, 16
	c. Kulit afebris	1	0, 08
7.	Hematologis :		
	a. Leukosit meningkat	1	0, 08
	b. Trombosit, eritrosit, Hb, dan Ht menurun	1	0, 08
8.	Metabolik :		
	a. GDS dan GDP menurun	2	0, 16
	b. SGOT dan SGPT menurun	3	0, 24
	c. SGOT dan SGPT meningkat	2	0, 16
	d. Kreatinin, ureum, dan bilirubin menurun	1	0, 08
9	Hipertermia = suhu > 37 ⁰ C	5	0, 39
10	Sedatif	7	0, 55

Tabel V. Antipsikotik Lainnya, Selain Chlorpromazine, yang Menyebabkan ESO Berupa Hipotensi Ortostatik pada Pasien Rawat Inap di RSJD Dr. Amino Gondohutomo Semarang selama Periode 2005

No.	Antipsikotik	Jumlah Kasus
1.	Haloperidol	25
2.	Trifluperazine	3
3.	Triheksiphenidil	4
4.	Amitriptillin	3
Jumlah		35

KESIMPULAN

1. Efek samping ekstrapiramidal paling dominan terjadi dari penggunaan haloperidol pada pasien rawat inap RSJD Dr. Amino Gondohutomo Semarang periode 2005 yaitu sebesar 27,17% , sedangkan efek samping hipotensi ortostatik paling dominan terjadi dari penggunaan chlorpromazine yaitu sebesar 15,24 %.
2. Besarnya angka resiko relative terjadinya efek samping ekstrapiramidal akibat penggunaan haloperidol adalah 5 dan hipotensi ortostatik akibat penggunaan chlorpromazine adalah 3. Dengan demikian pasien pengguna haloperidol berpotensi mengalami ekstrapiramidal 5 kali lebih besar daripada bukan pengguna haloperidol, sedangkan pasien pengguna chlorpromazine berpotensi mengalami hipotensi ortostatik 3 kali lebih besar daripada bukan pengguna chlorpromazine.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian sejenis tentang penyidikan efek samping haloperidol dan chlorpromazine dengan rancangan *Cohort* (prospektif).

DAFTAR PUSTAKA

- Depkes RI, 2000, *Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI) 2000*, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta hal 135, 137
- Katzung B. G., 1995, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi 3, EGC, Jakarta, hal 376-382
- Kaplan, H. I., Sadock, B. J., dan Grebb, J. A., 1997, *Sinopsis Psikiatri Ilmu Pengetahuan Perilaku Psikiatri Klinis*, Edisi 7, Penerbit Bina Rupa Aksara, Jakarta, hal 548.
- Maslim, R., 2003, *Panduan Praktis Penggunaan Klinis dan Kebijakan Obat Psikotropik (Psychotropic Medication)*, Edisi 3, Penerbit Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa FK Unika Atma Jaya, Jakarta, hal 1-2, 7-8, 31-32.

- Pratiknya, A. W., 2003, *Dasar – Dasar Metodologi Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*, Edisi I, PT. Raja Grafindo Persada, hal 176-183.
- Sidharta, P., 1994, *Neurologi Klinis Dalam Praktek Umum*, PT. Dian Rakyat, hal 390-392.
- Tjay, H. T., dan Rahardja, K., 2002, *Obat-Obat Penting : Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, Penerbit PT. Elex Media Komputindo, Gramedia, Jakarta, hal 419-423.